

# Androgeninsensitivitetssyndrom

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Androgenokänslighet orsakas av mutasjoner i androgenreceptorgen, og er en av de vanligaste bakomliggende etiologiske faktorene nær svårigheter att avgöra könstillhörighet hos nyfödda förekommer. I denna artikel diskuteras androgenens roll i könsdifferentieringen, androgenreceptorernas oppbyggnad og funksjon, den genetiske bakgrunden till androgenokänslighet samt kliniske aspekter rörande störningar i androgenreceptorfunksjonen.

**Materiale og metode.** Artikkelen baseres på litteratursökning i PubMed og The androgen receptor gene mutations database, samt på egen forskning og klinisk erfaring.

**Resultater og fortolkning.** Androgenokänslighet omfatter ett bredt spektrum av kliniske manifestasjoner. Utredningen inkluderer utöver uteslutning av möjliga differentialdiagnoser, en klinisk bedömning av receptorernas förmåga att svara på stimulering med androgener samt en molekylärgenetisk analys av genen för androgenreceptoren. Omhändertagandet bedrivs med fördel med ett multidisiplinært arbeidsätt vid enheter där team för omhändertagande av barn med oklar könstillhörighet finns etablerte.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

**Yvonne Lundberg Giwercman**

yvonne.giwercman@med.lu.se  
Molekylärmedisinsk reproduktionsforskning  
Institutionen för kliniske vetenskaper  
Lunds Universitet  
S-20502 Malmö

**Johan Svensson**

Barn og ungdomscentrum  
Universitetssjukhuset MAS  
S-20502 Malmö

Steroidhormonmetabolismen är av central betydelse för normal manlig könsdifferentiering. Defekt androgensyntese eller androgensvar under fostertiden kan leda till bristende maskulinisering av foster med XY karyotyp. Androgener verker via androgenreceptoren, vars gen är lokaliserad till X kromosomens långa arm. Mutasjoner i denne gen kan ge opphav till androgenokänslighet. Då androgenreceptoren är belägen på X-kromosomen og endast en fungerende allel är nødvendig for normal androgenreceptorfunksjon kommer arvsgangen att bli X bundet recessiv, det vill säga tilstanden drabbar enbart individer med XY karyotyp. Flicker med XX karyotyp blir således enbart friske bærere av anlaget for androgenokänslighet.

Tilstanden omfatter ett bredt spektrum av kliniske symptomer. I sin svåraste form orsaker syndromet komplett androgenokänslighet där barnet föds med normala kvinnlige ytre könsorgan, medan partiell androgenokänslighet resulterar i varierende grad av bristfällig maskulinisering med ofullständig utveckling av de manlige ytre könsorganen. Tilstanden är en av de vanligaste orsakene till oklar könstillhörighet vid födseln. Androgenokänslighet oppskattas i den komplette formen förekomma med en incidens om ca 1 : 20 000 nyfödda med XY-karyotyp. Den partielle formen antas vara ungefär lika vanlig (1).

## Materiale og metode

Syftet med artikkelen är att ge en oversikt over kliniske og genetiske aspekter på androgenokänslighet hos människa. Artikkelen baseres på forskning som genomförs vid Enheten för reproduktionsmedisinsk forskning, Lunds Universitet (YG), litteratursökning gjord med hjälp av PubMed (National Library of Medicine), informasjon från The androgen receptor gene mutations database, en webbaserad databas over kända mutasjoner i androgenreceptoren ([www.androgendb.mcgill.ca](http://www.androgendb.mcgill.ca)) (2), samt erfaring fra klinisk verksamhet. I litteratursökningen har søkorden «androgen insensitiv», «androgen resistance», «androgen receptor mutations», «ambiguous genitalia», «disorders of sex development» og «intersex» anvendt og vetenskaplige arbeidet publiceret efter 1980 valgt ut.

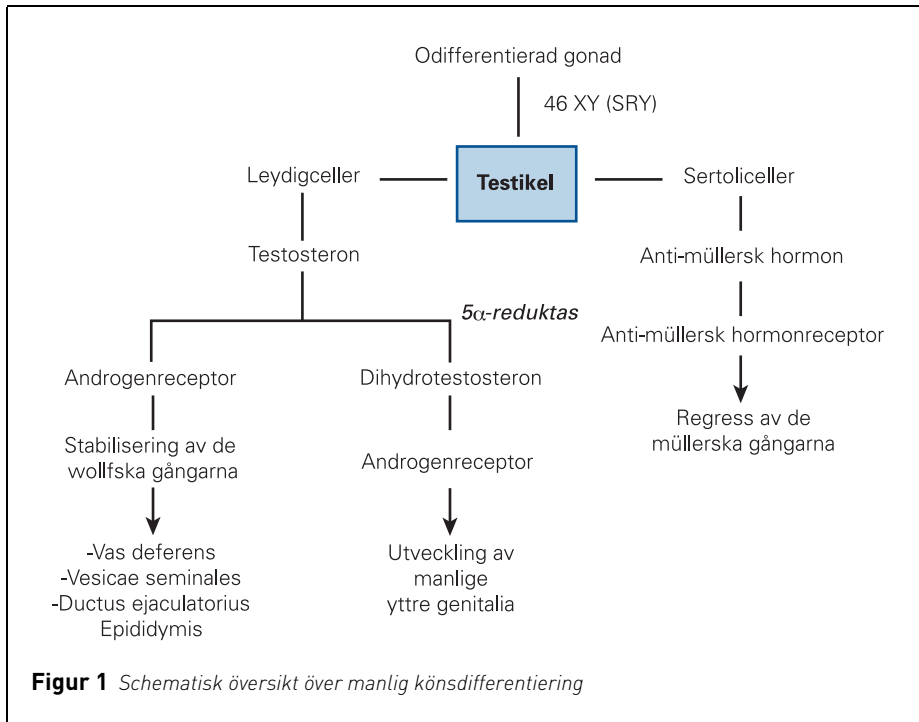
Under de første 6–8 graviditetsvekerne är de primitive gonadene og anlegene for utveckling av inre genitalia (de müllerske og wolffske gångsystemene) og ytre genitalia identiske hos pojker og flickor (3). Strukturene är bipotente med förmåga till utveckling i både manlig og kvinnlig riktning. Om en Y-kromosom med fungerende SRY-gen finns i genomet kommer den primitive gonaden att utvecklas till en testikel. I 7–8 graviditetsvekan börjar sertollicellene att producere anti-müllersk hormon og cirka en veka senere starter testosteronproduksjonen från leydigcellene.

## Androgenens rolle under könsutvecklingen

Initialt är testosteronproduksjonen autonom, men stimuleres sedan under perioden for könsdifferentiering av humant choriongonadotropin produceret från placenten. Testosteronnivåene når under denne periode vuxennivåer. Under den senere delen av graviditeten stimuleres testosteronproduksjonen av LH, varpå androgennivåene sjunker något. Maskulinisering av anlegene for inre genitalia sker med hjelp høje nivåer av testosteron og anti-müllersk hormon. Testosteron stabiliserer via androgenreceptorer de wolffske gångene vilke utveckles till epididymis, vas deferens og vesicae seminales, medan anti-müllersk hormon via sin receptor forhindrer utveckling av de müllerske gångsystemene og dermed utveckling av inre kvinnlige genitalia (uterus, tubus og proximala tredjedelen av vagina). I anlaget for ytre genitalia konverteres testosteron till

## Hovedbudskap

- Androgenokänslighet är en av de vanligaste etiologiske faktorene vid oklar könstillhörighet hos nyfödda
- Tilstanden orsakas av mutasjoner i androgenreceptorgen og har mange kliniske manifestasjoner
- Utredningen är komplisert og bör bedrivs multidisiplinært av team for omhändertagande av barn med oklar könstillhörighet



ganen. Dylika receptorer hör till steroidhormonreceptorfamiljen, som förmedlar effekterna av alla steroider och tyroideahormoner.

Androgenreptorgen finns i en enda kopia, belägen på X kromosomen. Som andra steroidhormonreceptorer har androgenreptorgen fyra distinkta funktionella domäner: en transaktiverande domän (exon 1), en DNA-bindande (exon 2–3) och en hormonbindande (exon 4–8) (4). Mellan exon 3 och 4 finns en s k hingeregion (fig 3), som innehåller en nukleär lokaliseringssignal, vilken behövs för att androgenreceptor-hormonkomplexet skall transporteras till cellkärnan.

Unikt för androgenreceptorn jämfört med övriga steroidreceptorer är en sträcka av ett variabelt antal glutamin respektive glycin i exon 1, vilka kodas av ett CAG- resp. GGN-bastripletter och generellt kallas CAG- resp. GGN-repeatet. Beträffande CAG-repeatet vet man, att kaukasisk befolkning har ca 10–30 CAG och att fler är 40 repeats ger upphov till Kennedys sjukdom, som är en neuromuskulär sjukdom (5). Om GGN-repeatet är mycket mindre känt, men man har rapporterat att antalet GGN är associerat med de vanligaste kongenitala missbildningarna hos pojkar – kryptorkism och hypospadi (6). Man kan således anta att båda repeaten påverkar androgenreceptors funktion.

Androgenreceptors intracellulära funktion sker genom en interaktion med hormonet testosteron eller dihydrotestosteron, varvid androgenreceptorn frigörs från så kallade heat-shock proteiner, genomgår en konformationsändring till en aktiv form och transporteras in i cellkärnan (fig 4). Androgenreceptorn binder där efter till målgenen som en homodimer och därmed startas cellens maskineri för att bilda specifika proteiner som i sin tur bidrar till den androgena effekten.

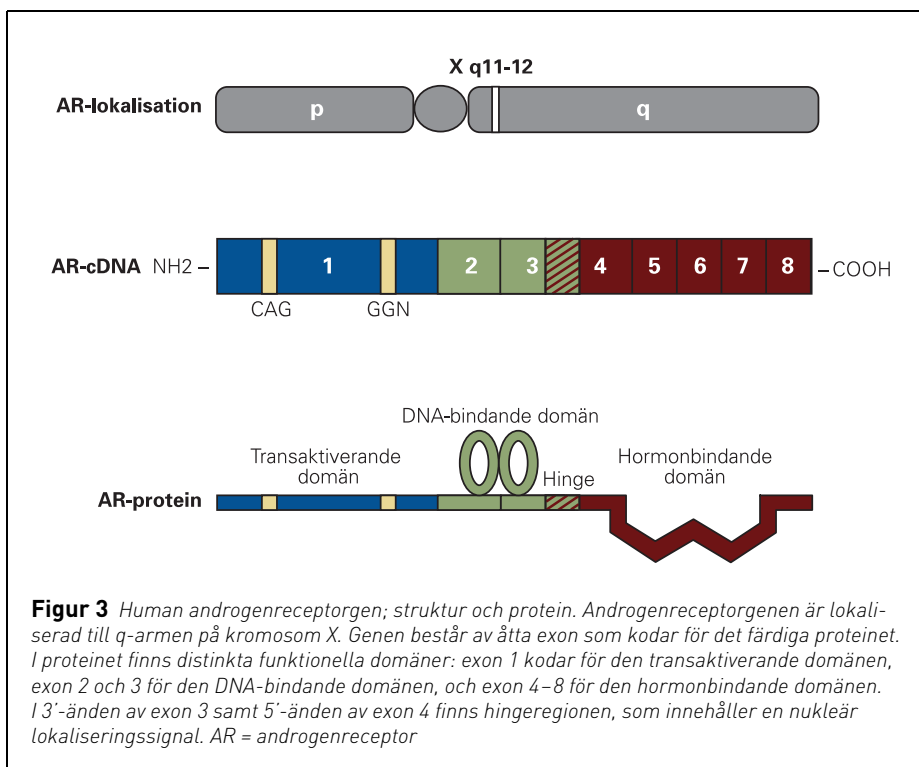
dihydrotestosteron med hjälp av enzymet 5-reduktas. Dihydrotestosteron maskuliniserar sedan via androgenreceptorn anlaget för externa genitalia med utveckling av penis, penila uretra och scrotum som följd (fig 1).

Könsdifferentieringen, med differentiering av inre och yttre genitalia, sker tidigt under graviditeten och är i stort komplett i 14–15 graviditetsveckan. Under resterande delen av graviditeten sker sedan tillväxt av yttre genitalia samt nedvandring av testiklarna (e-fig 2). Optimal produktion av och

funktion av testosteron och anti-müllersk hormon är således nödvändigt för normal manlig könsutveckling.

**Androgenreceptors uppbyggnad och funktion**

Förutom manlig könsutveckling, är androgener också nödvändiga för normal pubertet hos pojkar och därtill hörande sekundära könskaraktistika samt spermieproduktionen därefter (3). Androgener binder till en intracellulär androgenreceptor, som uttrycks i mål-



**Androgenokänslighet**

Mer än 300 mutationer har påträffats i androgen receptor genen hos patienter med komplett eller partiell androgenokänslighet (2). De flesta av dessa mutationer, ca. 2/3, är lokaliserade till den hormonbindande domänen, medan 1/3 finns i den DNA-bindande delen och resten i den transaktiverande domänen.

Den kliniska bilden vid androgenokänslighet beror på graden av nedsatt funktion i androgenreceptorn och spänner över ett brett spektrum från en helt kvinnlig fenotyp vid komplett androgenokänslighet till milda former med infertilitet som huvudsymtom. En och samma mutation kan också ge upphov till skilda fenotyper; det finns till och med en familj beskriven där två syskon med samma androgenreceptormutation (meteo in 780 till isoleucin), varit flicka respektive pojke.

**Komplett androgenokänslighetssyndrom**

Vid komplett androgenokänslighet (complete androgen insensitivity syndrome, CAIS) föreligger en uttalad störning i androgenreceptors funktion. Komplett androgenokänslighet

har rapporterats förekomma hos 1/20 000 genetiska män (1). Dessa barn föds med normala yttre kvinnliga genitalia, eftersom dihydrotestosteron inte förmått virilisera anlaget för yttre genitalia. Dessutom kommer frånvaron av testosteroeffekt på de wolffska strukturerna att leda till avsaknad av inre manliga genitalia. Då sertolifunktionen är intakt produceras antimüllerskt hormon och några inre kvinnliga genitalia utvecklas inte. Testiklarna ligger vanligen intraabdominellt, men kan också vara belägna i inguinalkanaler eller labie.

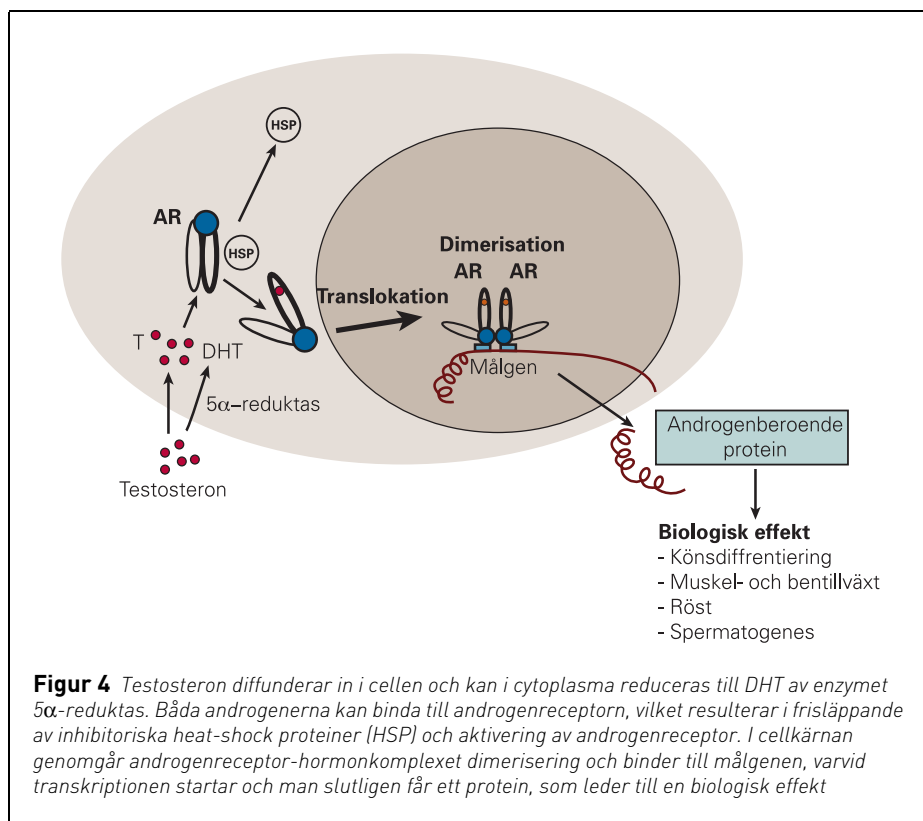
Under puberteten resulterar nedsatt hypothalamisk androgenkänslighet i bristande negativ feedback med en ökad sekretion av LH och sekundärt till detta ökad sekretion av testosteron från testiklarna. Via perifer aromatisering av testosteron produceras sedan östrogen i tillräckliga mängder för att ge upphov till normal bröstutveckling och tillväxtspurt under puberteten. Då en fungerande androgenreceptor krävs för utveckling av sekundär könsbehåring, kommer däremot sådan att vara reducerad eller saknas helt hos flickor med komplett androgenkänslighet.

Komplett androgenkänslighet diagnostiseras inte sällan hos en tonårsflicka med normal bröstutveckling men med avsaknad av könsbehåring som söker för utebliven menarche. Flickorna kan också debutera med ljumskbräck innehållande gonad eller upptäckas när prenatal könsbestämning med hjälp av amnioscintens inte stämmer överens med det nyfödda barnets fenotypiska kön. En till två procent av alla flickor som opereras för ljumskbräck beräknas ha komplett androgenkänslighet (7).

### Partiellt androgenkänslighetssyndrom

Vid partiell androgenkänslighet (partial androgen insensitivity syndrome, PAIS) har testosteron och dihydrotestosteron haft varierande grad av biologisk effekt under perioden för könsdifferentieringen. De kliniska manifestationerna omfattar ett brett spektrum, från uttalade defekter där yttre genitalia kan uppfattas som kvinnliga med en mild klitoris hypertrofi till milda former med isolerad hypospadi. Även utvecklingen av de wolffska gångstrukturerna (epididymis, vas deferens och vesicae seminales) varierar beroende på graden av androgenkänslighet, från rudimentära till normalt utvecklade.

Fenotypen vid partiell androgenkänslighet kan klassificeras i fem grader (3). Grad 1 innefattar individer med normal med normalt androgensvar under graviditeten. Yttre genitalia är normala manliga. I denna grupp inkluderas män med minimal androgenkänslighet (se nedan) och Kennedys sjukdom. Grad 2 omfattar individer med en otvetydigt manlig fenotyp vid födseln, men med milda tecken på undervirilisering som t.ex. isolerad hypospadi. Individer med partiell androgenkänslighet grad 3 har en övervägande manlig fenotyp, men med mer uttalad bristfällig virilisering såsom perineal hypospa-



di, mikropenis och retentio testis. Vid grad 4 föreligger undervirilisering av sådan grad att barnets kön inte går att avgöra vid födseln (fig 5). Grad 5 utmärks av en i stort sett kvinnlig fenotyp med separat uretra och vaginalmykning, men med klitorisförstoring och/eller en mindre bakre fusion av labiae.

Hos individer med partiell androgenkänslighet ser man liksom vid komplett androgenkänslighet under och efter puberteten ökade koncentrationer av LH och ofta höga koncentrationer av testosteron och östradiol. Den ökade östradiolnivån kan ge upphov till en feminisering av bröstkörteln med varierande grav av gynekomasti som följd, dock vanligen inte i samma utsträckning som vid komplett androgenkänslighet.

### Minimalt androgenkänslighetssyndrom

Könstillhörigheten vid mild (eller minimal) androgenkänslighet är alltid manlig och patienterna diagnostiseras oftast vid puberteten eller i vuxen ålder, när man söker medicinsk hjälp för gynekomasti eller infertilitet. En patient med muskelvärk som främsta orsak till att söka läkarhjälp finns också beskriven. Hormonprofilen hos dessa män visar på förhöjd LH-koncentration och hög eller normal testosteronkoncentration.

### Omhändertagande av patient med androgenkänslighet

#### Komplett androgenkänslighet

Vid komplett androgenkänslighet föreligger vid födseln ingen tvekan om barnets könstillhörighet då barnet har normala kvinnliga

yttre genitalia. Hos barn med störningar i könsdifferentieringen föreligger i regel en ökad risk för utveckling av gonadala tumörer, framför allt om karyotypen innehåller en Y-kromosom. Om barn med komplett androgenkänslighet diagnostiseras tidigt på grund av ljumskbräck innehållande gonad eller diskrepans mellan prenatal karyotyp och fenotypen vid födseln, är tidig gonadektomi för att undvika gonadoblastomutveckling ett alternativ. Puberteten induceras i sådana fall med östrogen enligt gängse rutin. Det finns dock inget internationellt konsensus kring när gonadektomi ska genomföras.

Tidigare har risken för utveckling av malignitet i de intraabdominellt belägna gonaderna vid komplett androgenkänslighet ansetts vara 25–30% i vuxen ålder och en så tidig gonadektomi som möjligt har rekommenderats av vissa. Senare studier tyder dock på en betydligt lägre risk för gonadoblastomutveckling, (1–2%) och som ett resultat av dessa studier tenderar nu åldern för gonadektomi att närma sig tidig vuxen ålder (8). En fördel med att låta gonaderna finnas kvar är den spontana pubertetsutvecklingen som då sker via perifer aromatisering av androgener till östrogen. Puberteten startar vanligen i normal tid hos flickor med komplett androgenkänslighet med intakta gonader. Att behålla gonaderna även i vuxen ålder är dock mer tveksamt, då de intraabdominellt belägna gonaderna är svåra att följa avseende eventuell tumörutveckling då specifika tumörmarkörer saknas och ultraljud inte är en tillräckligt känslig metod. Gonadektomin genomförs vanligen laparoskopiskt.



**Figur 5** Nyfött barn med 46,XY karyotyp, diagnostiserad med partiell androgeninsensitivitetssyndrom. Barnet hade en palpabel testis, en liten vaginal rest samt perineoskrotal hypospadi. Foto Ulrika Lööf



**Figur 6** Behandling med 1% DHT-kräm initierades under den första levnadsmånaden, vilket resulterade i signifikant ökad penisstorlek inom 2 månader. Foto Ulrika Lööf

Flickor med komplett androgenokänslighet kan också behöva genomgå dilatationsbehandling av vagina eller vaginoplastik då vagina slutar blint och är kortare än normalt. En undersökning av anatomin genomförs vanligen i narkos vid ålder för pubertet. Uppföljning av flickor har visat att de generellt är nöjda med både sin kvinnliga könsidentitet och sitt sexuella samliv (9; 10).

#### Partiell androgenokänslighet

Vid mer uttalade fall av partiell androgenokänslighet (grad 4–5) föreligger i samband med förlossning inte sällan oklarheter kring vilket kön barnet har. Partiell androgenokänslighet anses utgöra den vanligaste orsaken till oklar könstillhörighet hos nyfödda. Det initiala omhändertagandet blir omfattande och kräver ett multidisciplinärt arbetssätt. Utredning av dessa barn bör därför genomföras på specialiserade centra med omfattande erfarenhet av omhändertagande och utredning av barn som föds med oklar könsidentitet. Vid partiell androgenokänslighet finns ett stort antal differentialdiagnoser innefattande bland annat partiella former av gonadal dysgenesi, testosteronsyntesdefekter, LH-receptormutationer med flera.

Diagnostiken vid både komplett och partiell androgenokänslighet baseras på påvisandet av en normal manlig karyotyp och

funktionella testiklar kapabla till normal testosteronproduktion. En nyckelundersökning för bedömning av testiklarnas förmåga till testosteronproduktion i nyföddhetsperioden är hCG-testet. Med detta test bedöms Leydigcellfunktionen efter stimulering av LH-receptorn med hjälp av humant choriogonadotropin. Vid partiell androgenokänslighet ger testet information inte bara om Leydigcellernas testosteronproducerande förmåga, utan kan också användas för analys av bland annat 5 $\alpha$ -reduktasfunktion om dihydrotestosteron analyseras före och efter hCG-stimulering och en urinsamling för analys av steroidmetaboliter görs efter testets avslutande, en viktig differentialdiagnos vid tillstånd med nedsatt virilisering. Om testosteronproduktionen är normal, bör molekyलगenetisk analys av androgenreceptorgen genomföras för detektering av eventuella mutationer. Om en mutation i androgenreceptorn påvisas, kan mutationsanalys av kvinnliga familjemedlemmar övervägas för kartläggning av eventuellt bärarskap. Barn till mödrar som är bärare av en androgenreceptormutation löper, om de har en XY-karyotyp, 50% risk att utveckla androgenokänslighet, medan barn med XX-karyotyp löper 50% risk att själva bli bärare av anlaget.

En väsentlig del i handläggandet av barn med mer uttalade former av partiell androgenokänslighet är en bedömning av androgenreceptorns förmåga att svara på androgener. Ett sätt att avgöra androgenreceptorns känslighet är att behandla barnet med testosteroninjektioner intramuskulärt, alternativt med testosteronkräm eller dihydrotestosteronkräm lokalt och kliniskt observera effekten på yttre genitalia (fig 6). En kvantifiering av det kliniska svaret på androgenbehandlingen är viktigt och ett system för bedömning av graden av maskulinisering finns framtaget (11). Androgenkänsligheten hos androgenreceptorer kan också undersökas genom att androgenernas normalt suppresserande effekt på nivån av sexuellhormonbindande globulin (SHBG) studeras, en effekt som medieras via androgenreceptorn. En kort peroral behandling med t.ex. stanozolol en syntetisk androgen reducerar normalt SHBG-nivån åtta dagar efter avslutad behandling med 45–55%. Hos barn med komplett androgenokänslighet ses i regel ingen reduktion av SHBG-nivån, medan barn med partiell androgenokänslighet uppvisar varierande svar (12).

Majoriteten av barn med partiell androgenokänslighet växer upp som pojkar. Under uppväxten blir det i de flesta fall nödvändigt med omfattande kirurgisk korrektion av hypospadi och retentio testis. Höga doser androgener kan behövas för att stimulera penisutveckling.

Risken för utveckling av tumörer i gonaderna är ökad hos individer med partiell androgenokänslighet. Studier har visat en risk på upp till 50% vid intraabdominellt belägna testiklar (13). Pojkar bör regelbundet

observeras avseende tumörutveckling även i skrotala testiklar och testisbiopsi rekommenderas vid tidpunkt för pubertet för att utesluta carcinoma in situ. Män löper också en ökad risk för utveckling av bröstcancer.

Uppföljande studier rörande psykisk hälsa, sexuell funktion, fertilitet och livskvalitet hos individer med partiell androgenokänslighet rapporterar en hög frekvens av missnöje med det kön de tilldelades som barn, oavsett om de uppfostrats som män eller kvinnor samt även nedsatt sexuell funktion (14; 15).

#### Minimalt androgenokänslighetssyndrom

Gynekomasti hos män med minimalt androgenokänslighetssyndrom har sin orsak i den perifera aromatiseringen av testosteron till östrogen samt ett reducerat feedback system som följd av androgenreceptormutationen. Tillståndet åtgärdas oftast kirurgiskt. Vid andra symptom på androgenbrist, kan höga doser androgener intramuskulärt förbättra situationen.

Infertilitet på grund av en androgenreceptormutation är däremot mer problematiskt. Behandling med höga doser androgener kan dels orsaka gynekomasti och dels kan en försämring av den endogena testosteronproduktionen följa. Försök med anti-estrogenpreparat för att öka FSH-frisättningen och därmed driva på spermatogenesis har beskrivits i ett fall. Vid detta tillfälle kunde spermier tas till vara och med hjälp av assisterad befruktning föddes senare en frisk baby (16).

Om en man med partiell androgenokänslighet får barn innebär den X-bundet recessiva nedärvningen av tillståndet att alla hans flickor bär anlaget, medan samtliga pojkar således är friska.

#### Sammanfattning

Androgeninsensitivitetssyndrom orsakas av mutationer i androgenreceptorn. Ett stort antal sjukdomsalstrande mutationer i androgenreceptor finns beskrivna, men det finns dock ingen tydlig korrelation mellan genotyp och fenotyp. Den kliniska bilden beror på graden av funktionsnedsättning i androgenreceptorn och varierar från komplett androgenokänslighet, där barnen föds med normala kvinnliga yttre genitalia, till tillstånd med minimal androgenresistens och en normal manlig fenotyp vid födseln. Partiell androgenokänslighet är en vanlig orsak till tillstånd med oklar könstillhörighet i nyföddhetsperioden. Omhändertagandet av individer med androgenokänslighetssyndrom kräver ett multidisciplinärt arbetssätt där barnendokrinologer, barnkirurger, genetiker, molekylärbioologer, gynekologer, psykiater och androloger samarbetar kring patienterna och med fördel vid kliniker där team för detta arbete finns etablerade.

e-fig 2 finnes i artikkelns på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

>>>

## Litteratur

1. Bangsbøll S, Qvist I, Lebech PE, Lewinsky M. Testicular feminization syndrome and associated gonadal tumors in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 63–6.
2. Gottlieb B, Beitel LK, Wu JH, Trifiro M. The androgen receptor gene mutations database (ARDB): 2004 update. *Hum Mutat* 2004; 1: 102.
3. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, El-Awady MK, Wilson EM, French FS. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev* 1995; 16: 271–321.
4. Lubahn DB, Joseph DR, Sar M et al. The human androgen receptor: complementary deoxyribonucleic acid cloning, sequence analysis and gene expression in prostate. *Mol Endocrinol* 1988; 2: 1265–75.
5. La Spada AR, Roling DB, Harding AE et al. Meiotic instability and genotype-phenotype correlation of the trinucleotide repeat in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nat Genet* 1992; 2: 301–4.
6. Aschim EL, Nordenskjold A, Giwercman A et al. Linkage between Cryptorchidism, Hypospadias, and GGN Repeat Length in the Androgen Receptor Gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5105–9.
7. Debb A, Hughes IA. Inguinal hernia in female infants: a cue to check the sex chromosomes? *Br J Urol* 2005; 96: 401–3.
8. Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, Oosterhuis JW, Loojenga LH. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev* 2006; 27: 468–84.
9. Wisniewski AB, Migeon CJ, Meyer-Bahlburg HF et al. Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2664–9.
10. Hines M, Ahmed SF, Hughes IA. Psychological outcomes and gender-related development in complete androgen insensitivity syndrome. *Arch Sex Behav* 2003; 32: 93–101.
11. Ahmed SF, Khwaja O, Hughes IA. The role of a clinical score in the assessment of ambiguous genitalia. *Br J Urol* 2000; 85: 120–4.
12. Hughes IA, Deeb A. Androgen resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 577–98.
13. Cools M, van Aerde K, Kersemakers AM et al. Morphological and immunohistochemical differences between gonadal maturation delay and early germ cell neoplasia in patients with undervirilization syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5295–303.
14. Migeon CJ, Wisniewski AB, Brown TR et al. 46,XY intersex individuals: phenotypic and etiologic classification, knowledge of condition, and satisfaction with knowledge in adulthood. *Pediatrics* 2002; 110: e32.
15. Bouvattier C, Mignot B, Lefevre H, Morel Y, Bougneres P. Impaired sexual activity in male adults with partial androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3310–5.
16. Gooren L. Improvement of spermatogenesis after treatment with the antiestrogen tamoxifen in a man with the incomplete androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 1270–1310.

*Manuskriptet ble mottatt 22.10. 2007 og godkjent 18.1. 2008. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.*